

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

127

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Gabriel DEVAU

Né le 4 décembre 1909, à Bouzareah (Alger)

L'INTOXICATION

PAR LE

SALICYLATE DE MÉTHYLE

Président : M. L. TANON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Gabriel DEVAU

Né le 4 décembre 1909, à Bouzareah (Alger)

L'INTOXICATION

PAR LE

SALICYLATE DE MÉTHYLE

Président : M. L. TANON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
	BEZANÇON.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	N.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY ... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE.		BROCO	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOCQUOT.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUÉNU.	
HARVIER.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT			
(Pasteur) .			
SÉZARY.			
	} Clinique obstétricale.		
MM			
ÉCALLE.			
GUÉNIOT.			
LE LORIER.			
LÉVY-SOLAL.			
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA GRAND'MÈRE

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'hygiène à la Faculté de Médecine de Paris
Conseiller technique sanitaire au ministère de la Santé publique
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

A. MONSIEUR LE DOCTEUR DUVOIR

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a suggéré l'idée de ce travail,
en témoignage de vive reconnaissance
pour ses excellents conseils et sa bienveil-
lante sollicitude.*

A MON CAMARADE D'ÉTUDES

RAYMOND MANDE

En témoignage d'amitié.

L'INTOXICATION PAR LE SALICYLATE DE MÉTHYLE

Introduction

L'intoxication par ingestion de salicylate de méthyle ne semble pas avoir encore donné lieu en France à une étude d'ensemble. C'est pourquoi M. le professeur agrégé Duvoir nous a conseillé d'entreprendre ce travail, en partant de deux observations françaises récentes : l'une de MM. Duvoir, L. Pollet et Mlle J. Sainton, communiquée à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, en 1934, l'autre inédite que nous devons à l'obligeance de MM. Marchal et Abaza, que nous remercions vivement de l'aide qu'ils ont apportée à notre étude.

Étiologie.

Le *salicylate de méthyle* ou éther méthylsalicylique a été introduit, en Europe, dans la thérapeutique au commencement du XIX^e siècle. C'est un liquide incolore dégageant une odeur forte et très persistante. Il contient 76,5 % d'acide salicylique. Avant la découverte du salicylate de méthyle synthétique, il était fait usage de l'*essence de Wintergreen* extraite de *Gaultheria procumbens* (Ericacées) formée pour la plus grande partie de salicylate de méthyle auquel est associé un hydrocarbure, le gaulthérylène. L'*ulmarène* est un mélange d'alcools aliphatiques à poids moléculaire élevé. Liquide jaune rosé, renfermant 75 % d'acide salicylique, ce produit est avantageusement substitué à l'*essence de Wintergreen* et au salicylate de méthyle synthétique, dont il n'a pas l'odeur tenace.

Ces divers liquides possèdent des propriétés analgésiques locales, qui ont commandé leur emploi en badigeonnages dans le rhumatisme et dans les douleurs névralgiques. Cet usage externe ne semble pas avoir causé d'accidents sérieux, la quantité de produit pénétrant par la peau étant faible.

Le salicylate de méthyle n'est pas utilisé en inges-

tion. L'intoxication qu'il peut causer sous cette forme ne saurait résulter que d'un accident, qui alors ne pourra guère, en raison de l'odeur du produit, s'observer que chez l'enfant auquel il est fait ingérer par erreur un liniment destiné à l'usage externe, ou encore d'un suicide. Cette dernière étiologie ne saurait d'ailleurs être qu'exceptionnelle, car elle ne peut guère répondre qu'aux cas où le sujet, décidé à s'empoisonner, n'hésite pas à faire usage de tout produit que le hasard a mis à sa disposition, en tenant seulement compte qu'il lui paraît susceptible de causer la mort.

Ces considérations sont appuyées sur la statistique suivante : nous avons relevé dans la littérature médicale 30 observations d'intoxication par le salicylate de méthyle qui, au point de vue étiologique, se répartissent ainsi :

Suicides.....	2
Accidents.....	24
Etiologie non indiquée.....	4

Les deux cas de suicide concernent :

L'un (obs. 1) un homme de 34 ans, éthylique, qui avait présenté des crises d'agitation avec délire ;
L'autre (obs. 4) une femme mélancolique.

De ces suicides par ingestion de salicylate de méthyle il convient de rapprocher les intoxications volontaires que l'on voit chez des négresses d'Afrique centrale (obs. 11).

Parmi les intoxications accidentelles :

8 cas concernent de jeunes enfants à qui on en a fait boire : (obs. 5, 7, 8, 9, 15, 17, 18, 19) ;

4 cas concernent des adultes (obs. 2, 3, 21) qui ont ingéré du salicylate de méthyle pur ;

6 cas concernent des soldats américains qui avaient bu un thé parfumé avec une plante (reine des prés) qui contient du salicylate de méthyle (obs. 13) ;

dans un cas il s'agit d'un malade interné dans un asile (obs. 22).

A côté de ces intoxications accidentelles, nous placerons l'observation n° 14 d'une femme qui ingéra du salicylate de méthyle dans un but abortif et celle d'un soldat (obs. 10) qui cherchant à créer des signes pathologiques pour se faire réformer, buvait du salicylate.

Nous avons cru devoir ajouter à ces observations d'intoxication par le salicylate de méthyle, deux cas où il s'agissait d'acide salicylique ou d'acide acétylsalicylique (obs. 20 et 23) en raison des considérations pathogéniques soulevées par ces faits et de leur intérêt pour la discussion du mécanisme de l'intoxication.

De l'étude de ces observations, la notion peut être tirée que la dose de toxique ingéré, ayant causé la mort, variait entre 10 cmc. (obs. 18) et 200 cmc. (obs. 1).

Étude clinique.

De l'étude des observations publiées d'intoxication par ingestion de salicylate de méthyle, il résulte que la symptomatologie est assez constante quelle que soit la dose ingérée et l'âge du sujet.

Comme dans de nombreuses intoxications, la symptomatologie peut schématiquement être divisée en trois périodes :

PÉRIODE INITIALE.

L'ingestion du salicylate est suivie en général de troubles digestifs parfois légers : nausées, vomissements, dans la plupart des cas ; parfois douleurs gastriques (obs. 1, 3, 4, 6, 7, 10).

PÉRIODE DE RÉMISSION.

Après ces troubles initiaux, le calme revient pendant une période dont la durée peut varier de deux heures (obs. 6) à dix-huit heures (obs. 4, 5, 10).

Parfois une nuit entière se passe (obs. 7) sans que le sommeil de l'intoxiqué soit troublé (obs. 1, 8).

PÉRIODE TERMINALE.

Puis apparaissent des troubles graves, que sont souvent impuissants à empêcher l'administration précoce d'un vomitif (obs. 5, 9) ou le lavage de l'estomac (obs. 1).

Ce sont d'abord des *modifications respiratoires* sous forme d'une dyspnée pénible avec accélération progressive du rythme respiratoire. *Le pouls* devient rapide. Le corps se couvre de *sueurs profuses*. Des *troubles nerveux* s'installent : un délire aigu de parole et d'action avec hallucinations auditives et visuelles incohérentes (obs. 1) des convulsions (obs. 5, 9, 15, 18, 19) ; des crises épileptiformes (obs. 22) ; des soubresauts musculaires (obs. 6). On a signalé des vertiges, de la surdité, des bourdonnements d'oreille (obs. 6, 8) ; nous n'avons pas trouvé rapportés de modifications de la sensibilité ou de la réflectivité.

A cette période il y a peu de troubles gastro-intestinaux.

La *température* est aux environs de 38°. Dans l'observation 3, la *tension artérielle* était abaissée.

L'*haleine* dégage une forte odeur de salicylate de méthyle (obs. 1, 2, 3, 5, 7, 10) ; souvent on observe une *cyanose des extrémités* qui peut s'étendre et même se généraliser (obs. 3, 4, 5, 8). L'auscultation de l'appareil respiratoire et du cœur ne montre d'autre anomalie que l'accélération déjà signalée.

L'*urine* contient toujours de l'albumine et de l'acide

salicylique, parfois du sucre et de l'acétone (obs. 9, 23).

Evolution.

La polypnée augmente ainsi que la tachycardie. Le pouls devient incomptable.

La mort est fréquente. Elle survient dans le coma (obs. 3, 4, 10, 12, 14, 17, 18, 22) au bout d'un temps variable entre 14 heures (obs. 5, 14), 18 heures (obs. 4), 34 et 36 heures (obs. 1, 3).

Mais une amélioration peut se produire et la guérison survenir.

Anatomie pathologique.

Les lésions trouvées à l'autopsie sont sensiblement les mêmes dans les différentes observations.

Les poumons sont congestionnés et œdématiés (obs. 1, 3, 8, 10, 19). Dans un cas il fut trouvé de l'hépatisation (obs. 10), dans un autre quelques hémorragies (obs. 18), dans deux autres des hémorragies de la plèvre (obs. 18 et 19).

Le cœur est en général normal. Une fois il fut trouvé dilaté (obs. 8), une fois on trouva des hémorragies du myocarde (obs. 10). Dans deux cas (obs. 18 et 19), des hémorragies du péricarde.

L'estomac dans deux cas présentait des suffusions sanguines (obs. 1 et 8), dans deux autres des lésions de gastrite (obs. 14 et 19).

Le foie, en général gros et lisse, est toujours congestionné et présente des lésions de dégénérescence graisseuse (obs. 1, 3, 8, 10, 18).

Le rein est toujours le siège d'altérations importantes : congestion, dégénérescence des tubes contournés, lésions de néphrite aiguë souvent hémorragique (obs. 1, 8, 11, 14, 18, 19). Dans un cas, les reins étaient petits avec capsule adhérente (obs. 3).

Dans un cas il fut observé une hypertrophie de la rate et des ganglions ainsi que des nodules lymphoïdes de l'iléon et du côlon.

Le cerveau est le plus souvent d'apparence normale. Il a seulement été signalé un piqueté hémorragique (obs. 1) et de la congestion des méninges (obs. 4).

Une place spéciale doit être réservée à l'observation de Vleurinck, où, s'agissant d'intoxication par voie vaginale, il existait, outre d'autres lésions viscérales, une congestion utérine intense avec lacs hémorragiques au niveau du col.

EN RÉSUMÉ, les lésions les plus graves et les plus constantes sont celles du rein (congestion, dégénérescence, néphrite hémorragique) et celles du foie (congestion et dégénérescence graisseuse).

Etudes chimique et toxicologique.

ETUDE CHIMIQUE.

Un certain nombre d'auteurs ont étudié l'acidose, la réserve alcaline, et dosé les phosphates et les chlorures au cours de l'intoxication par le salicylate de méthyle.

La réserve alcaline fut trouvée abaissée dans les cas où elle fut recherchée : 35 volumes dans le cas de Pincus et Handley ; 35 et 37 volumes dans les 2 cas d'Olmsted et Aldrich ; 38 volumes dans le cas de Marchal.

ETUDE TOXICOLOGIQUE.

Nous n'avons trouvé l'indication de recherches toxicologiques que dans le cas de MM. Duvoir, Pollet et Mlle Sainton (voir obs. n° 1), où l'examen porta d'une part sur les urines, d'autre part sur le sang prélevé à l'autopsie.

Ces recherches montrèrent :

- a) *dans les urines*, qui ne dégagent aucune odeur spéciale, la présence d'une forte proportion

d'acide salicylique et par contre l'absence d'alcool méthylique ;

- b) *dans le sang*, qui ne dégageait non plus aucune odeur spéciale, l'existence de traces d'acide salicylique et la présence d'alcool méthylique.

Les auteurs concluent :

- a) que le salicylate de méthyle s'est saponifié dans l'organisme ;
- b) que l'acide salicylique s'est pour la plus grande part éliminé par le rein, le reste s'étant peut-être fixé dans certains organes, en particulier le cerveau, pour lequel l'affinité des dérivés salicylés est bien connue ;
- c) que l'alcool méthylique, comme tout alcool, a diffusé dans l'organisme, mais n'était pas encore entièrement brûlé au moment de la mort, puisqu'il en fut décelé dans le sang cadavérique. S'il n'en fut pas trouvé dans les urines, c'est peut-être parce que le rein n'est pour les alcools qu'une voie d'élimination très accessoire.
-

Pathogénie de l'intoxication

Un poison complexe peut agir sur l'organisme soit globalement, soit par les éléments qui le composent, l'un d'eux ayant en général une action prédominante.

En ce qui concerne le salicylate de méthyle, il convient donc de rechercher s'il doit son activité toxique soit au produit global, tel qu'il est ingéré, soit à l'élément méthylé ou à l'élément salicylé ; soit à l'effet combiné de ces deux composants.

Ainsi est-on conduit à résumer d'abord les notions acquises sur la toxicité de l'acide salicylique et de ses sels et, d'autre part, de l'alcool méthylique.

Acide salicylique et salicylate de soude.

L'ACIDE SALICYLIQUE ($C^6H^4-OH-COOH$) se présente sous forme d'aiguilles aplaties ou de prismes clinorhombiques inodores, de saveur d'abord douceâtre, puis âcre. Fabriqué actuellement par synthèse, il fut d'abord obtenu par transformation de l'aldéhyde salicylique, extraite elle-même de l'essence de reine-des-prés.

L'acide salicylique contient souvent des acides ortho- et para-crésotiniques qui sont toxiques.

Ingéré, ou absorbé par la peau, il s'élimine surtout par les urines, sous forme d'acide salicylurique, également par la bile et les autres sécrétions. Cette élimination s'effectue rapidement, en sorte que chez le sujet normal, il ne subsiste plus, après cinq jours ; d'acide salicylique dans l'organisme.

Sur la peau, l'acide salicylique a une action kératolytique utilisée pour le traitement des cors. *Sur les muqueuses*, il détermine une irritation qui peut aller jusqu'à l'ulcération. Aussi son ingestion provoquerait-elle des douleurs gastriques, des vomissements, parfois des hémorragies. C'est pourquoi l'acide salicylique est actuellement remplacé en thérapeutique par le salicylate de soude.

L'action générale de l'acide salicylique est d'ailleurs analogue à celle de ce sel.

Le SALICYLATE DE SOUDE se présente sous l'aspect de fines aiguilles prismatiques blanches ou de lamelles nacrées inodores, dont la saveur est voisine de celle de l'acide salicylique.

En ingestion, le salicylate de soude peut provoquer, surtout chez l'enfant, une torpeur progressive entrecoupée d'agitation et de délire. La mort survient dans le coma avec hypothermie et respiration de Kussmaul. A l'autopsie, on a signalé de la congestion rénale et surtout une dégénérescence graisseuse massive du foie.

Ces accidents sont en général attribués, à la lumière de recherches récentes, à une *acidose* ou à une *acido-*

cétose causée par l'acide salicylique. Cependant quelques auteurs ont émis l'hypothèse qu'il s'agirait d'une *alcalose gazeuse*, théorie en faveur de laquelle milite l'abaissement du rapport $\frac{\text{Cl. globulaire}}{\text{Cl. plasmatique}}$ coïncidant avec une chute de la réserve alcaline, comme l'ont constaté, en France, Halbron, H. Bénard et F.-P. Merklen, ainsi que Paisseau, Friedman et Vaille.

Pour Veil et Graubner, puis Martin Odin « la respiration profonde, amenant un abaissement de la réserve alcaline, serait due à une action spécifique de l'acide salicylique sur le centre respiratoire du bulbe. Les urines, après avoir été alcalines dans une première phase fort transitoire décelée par Veil et Graubner, deviendraient fortement acides pour compenser l'alcalipénie sanguine ».

Quoi qu'il en soit, c'est l'acide salicylique qui est toujours incriminé à l'origine des troubles humoraux, qu'il s'agisse d'acidose ou d'alcalose gazeuse. Et pourtant, d'après Debove, Pouchet et Sallard, « ingéré, le salicylate de soude, décomposé par l'acide chlorhydrique, met en liberté, dans l'estomac, son acide salicylique ; mais celui-ci repasse à l'état de sel alcalin dans l'intestin et circule, à cet état, dans le sang, puis est éliminé presque complètement (60 à 65 p. 100) et rapidement par l'urine à l'état d'acide salicylurique, combinaison de glyocolle et d'acide salicylique ».

Si l'on admet que le salicylate de soude circule dans le sang à l'état de sel alcalin, il semble difficile d'invoquer l'action de l'acide salicylique. C'est pourquoi

M. Duvoir, L. Pollet et Mlle J. Sainton se demandent s'il ne conviendrait peut-être pas de faire jouer un rôle, en raison de sa légère acidité, à la fonction phénolique du salicylate de soude restée libre. Mais, tenant compte que l'acidose salicylée est en définitive rare, qu'elle n'est certainement pas uniquement fonction de la dose ingérée, enfin qu'elle n'a jamais pu jusqu'ici être reproduite expérimentalement, ces auteurs pensent qu'il conviendrait plutôt d'admettre que, dans certaines conditions rares et encore mystérieuses, ou bien l'acide salicylique mis en liberté dans l'estomac pourrait ne pas repasser en totalité à l'état de sel alcalin, ou encore le salicylate de soude du sang pourrait libérer tout ou partie de son acide salicylique.

Quoi qu'il en soit, il demeure que l'acide salicylique ou le salicylate de soude peuvent agir sur les humeurs de l'organisme en provoquant soit une acidose ou une acido-cétose, soit une alcalose gazeuse.

Alcool méthylique.

La toxicité de l'alcool méthylique ou esprit de bois ou méthanol (CH_3OH) est diversement interprétée.

Si l'on se base sur la loi de Rabuteau, pour laquelle la toxicité des alcools augmente avec le nombre des atomes de carbone, l'alcool méthylique serait moins toxique que l'alcool éthylique. C'est ainsi que Kohn-Abrest donne le tableau suivant de toxicité relative des alcools :

Alcool méthylique (CH^3OH).....	1
Alcool éthylique ($\text{C}^2\text{H}^5\text{OH}$).....	2,2
Alcool propylique ($\text{C}^3\text{H}^7\text{OH}$).....	7,1
Alcool isobutylique ($\text{C}^4\text{H}^9\text{OH}$).....	18
Alcool amylique ($\text{C}^5\text{H}^{11}\text{OH}$).....	40

Mais d'autres auteurs estiment que l'alcool méthylique fait exception à cette loi, les uns admettant que si, à doses massives, l'alcool éthylique est plus toxique, ce serait le contraire à doses faibles mais répétées, l'alcool méthylique s'éliminant plus lentement, d'où une accumulation ; les autres se ralliant à l'opinion que l'alcool méthylique a toujours une toxicité supérieure à celle de l'alcool éthylique.

Cette dernière opinion semble devoir être admise depuis qu'il a été démontré que, tandis que l'alcool éthylique se décompose dans l'organisme en anhydride carbonique et en eau, l'alcool méthylique se transforme lentement en aldéhyde formique.

Cette explication concilie d'ailleurs les diverses opinions : l'alcool méthylique, sans toxicité spéciale propre, devient nocif par l'acide formique qu'il engendre et comme tout à la fois l'acide formique ne se forme que progressivement et l'alcool méthylique ne s'élimine que lentement, on conçoit le retard d'apparition des premiers troubles et le danger des doses faibles mais répétées.

La nocivité de l'aldéhyde formique n'est d'ailleurs pas due, comme il avait été avancé par certains auteurs, parmi lesquels Schmiedeberg et Krol, Zur-Linden, à son radical acide. En effet, ainsi que l'ont établi d'une

part Léo, d'autre-part Loewy et Munzer, il ne s'agit pas d'acidose, mais d'une toxicité spéciale du formol.

La caractéristique de l'intoxication par l'alcool méthylique réside dans les troubles oculaires qui s'y observent : amblyopie, puis dans les cas graves amaurose totale et définitive. Sinon, il s'agit initialement d'un état d'ivresse, puis s'installent une accélération du pouls, des troubles respiratoires, un délire furieux, enfin un coma terminal. La mort est fréquente.

Des ouvriers, qui avaient travaillé dans des cuves presque entièrement closes et respiré des vapeurs d'alcool méthylique, sont morts après avoir présenté de l'hypothermie, de l'accélération, puis du ralentissement jusqu'à l'arrêt du rythme respiratoire et des battements cardiaques, une diarrhée sanglante, des convulsions, des hallucinations visuelles, du nystagmus et de la mydriase, enfin des troubles de la sensibilité et une abolition des réflexes.

A l'autopsie, après ingestion du toxique, on a constaté de la tuméfaction et des hémorragies de la muqueuse gastrique, de l'œdème et de la congestion des poumons, des ecchymoses sous-pleurales et sous-péricardiques, de la dégénérescence graisseuse et de la nécrose du foie, des lésions des reins, du système nerveux central et périphérique, des altérations rétiennes.

L'amaurose pourrait s'observer après ingestion de 20 cmc. et même, dit-on, de 7 cmc. d'alcool méthylique ; la mort après absorption de 60 cmc.

Salicylate de méthyle.

En ce qui concerne le salicylate de méthyle, sa dose toxique a été diversement appréciée.

Chatin estime mortelle pour le chien une quantité de 0 gr. 25 par kgr.

Hamel, expérimentant sur l'animal, a pu, avec 8 gouttes de salicylate de méthyle, obtenir la mort presque immédiate, avec convulsions et asphyxie, chez un cobaye de 625 gr., soit 0 gr. 22 par kgr. D'autres expériences donnèrent des résultats assez différents. Toutefois Hamel estime que, pour l'homme, une dose de 30 gr. est mortelle.

Dans le *Journal de Pharmacologie*, la dose toxique pour l'homme indiquée correspond aux $\frac{2}{3}$ de la quantité toxique de salicylate de soude, ce qui donnerait 10 à 15 gr.

Pour Kohn-Abrest, la dose toxique est de 0 gr. 25 par kgr., ce qui pour un homme de 60 kgrs. donnerait 15 gr.

Ces indications rappelées, il reste à rechercher quel peut être le mécanisme de l'intoxication par le salicylate de méthyle, en tenant compte de ce qui vient d'être résumé sur les effets nocifs des corps salicylés d'une part, de l'alcool méthylique d'autre part.

Archambaud et Friedman soulèvent trois hypothèses.

La première est celle d'une intoxication sanguine proprement dite. « Le salicylate de méthyle, en se décomposant dans l'intestin, donnerait naissance à l'acide salicylique et à l'alcool méthylique. L'alcool méthylique, quoique beaucoup plus toxique que l'alcool éthylique, disparaîtrait assez rapidement dans l'organisme. Au contraire, l'acide salicylique reste en solution dans le sang et peut se répandre dans la circulation. Or, l'acide salicylique (d'après Lewin et Pouchet, *Traité de Toxicologie*) aurait une action comparable sur l'hémoglobine à celle de l'oxyde de carbone. Mais, tandis que l'oxyde de carbone fixe l'oxyhémoglobine sous forme d'une composition stable : carboxyhémoglobine, l'acide salicylique transformerait l'hémoglobine en hématine en solution acide. Ce phénomène rendrait de cette façon impossible l'hématose, et provoquerait une accélération de la respiration et des battements cardiaques, ainsi que ce syndrome complexe, par voie réflexe. La présence en quantité abondante de l'acide salicylique dans les urines plaiderait en faveur de cette théorie. »

Mais pour Archambaud et Friedman, il est difficile d'admettre l'action exclusive de l'acide salicylique, largement moins toxique que le salicylate de méthyle. Aussi proposent-ils une seconde hypothèse qui accorde une action prépondérante, notamment sur le système nerveux, sur le bulbe, à l'alcool méthylique résultant de la décomposition du salicylate de méthyle. Cette action se traduirait en une inhibition et paralysie même du pneumogastrique expliquant l'accélé-

ration de la respiration et des battements cardiaques, la soif intense, par une action qui serait comparable à celle de l'atropine. « Dans ce cas, à la suite de l'absence ou diminution de l'action antagoniste du pneumogastrique, qui serait paralysé, le sympathique n'est plus contre-balancé : d'où rupture de l'équilibre vago-sympathique et apparition de l'accélération cardio-respiratoire.

Enfin, troisième hypothèse, « on pourrait admettre la possibilité de l'absorption directe du salicylate de méthyle et l'action toxique directe, soit sur le sang, soit sur le système nerveux ». Mais, écrivent les auteurs, « il est peu vraisemblable que le salicylate de méthyle pénètre dans la circulation et puisse agir directement. Il est plus probable que sa décomposition se fait en acide salicylique et en alcool méthylique, déjà dans le tube digestif comme dans le cas des autres préparations salicylées ».

En résumé, Archambaud et Friedmann admettent le rôle tout à la fois de l'acide salicylique et de l'alcool méthylique.

Actuellement, à la suite de nombreux travaux, on a tendance à considérer que, dans l'intoxication par le salicylate de méthyle, comme dans celle par le salicylate de soude, les phénomènes d'acidose jouent un rôle considérable, exclusif pour certains, prépondérant pour d'autres.

Mais avant d'aborder la question de l'acidose d'origine salicylée, il convient de rappeler que, se basant

sur une étude détaillée des éléments chimiques du sang qu'ils ont faite dans un cas d'intoxication mortelle, Pincus et Handley pensent que l'acidose relèverait en partie d'une rétention des phosphates. Tout en estimant que la cyanose, la formation d'acétone, les convulsions, ne peuvent être mises sur le compte de l'insuffisance rénale seule, ces auteurs ne peuvent s'empêcher de rapprocher cette rétention des phosphates dans le sang de celle observée dans certaines formes graves de néphrite chronique.

La conception de l'origine acidotique salicylée des accidents de l'intoxication par le salicylate de méthyle s'appuie :

1^o *sur des raisons cliniques* : l'existence de symptômes fréquemment rapportés à l'acidose, sans que d'ailleurs leur origine acidotique soit unanimement admise. C'est ainsi qu'Olmsted et Aldrich classent dans cette catégorie la coloration rosée ou rouge de la peau, l'hyperpnée, les convulsions, le délire, les sueurs abondantes et même, ce qui surprend, la présence sur les amygdales de membranes grisâtres.

2^o *sur des raisons biologiques* : l'existence dans les urines de corps cétoniques dosables, avec disparition progressive de ceux-ci en cas d'évolution favorable ; la baisse notable de la réserve alcaline du sang dans les 4 cas où elle a été recherchée : 35 volumes dans le cas de Pincus et Handley ; 35 et 37 volumes dans les 2 cas d'Olmsted et Aldrich ; 38 volumes dans le cas de Marchal. La réserve alca-

line, en outre, s'élève quand l'amélioration se dessine.

3^o *sur des raisons thérapeutiques* : le traitement par les alcalins à hautes doses a donné des guérisons dans des cas en apparence désespérés (Meyers, Olmsted, Rosenbloom, Marchal).

L'acidose joue donc incontestablement un rôle prépondérant dans l'intoxication par le salicylate de méthyle. Mais ne convient-il pas néanmoins d'invoquer, à côté d'elle, une action de l'élément méthyle du poison ?

Ce que l'on sait de l'action toxique réelle de l'alcool méthylique rend le fait possible, surtout si l'on tient compte que le salicylate de méthyle en contient près de 25 % et que 20 cmc. d'alcool méthylique, peut-être même 7 cmc., pourraient provoquer l'amblyopie ; 60 cmc. la mort.

Cependant, dans leur cas, MM. Duvoir, L. Pollet et Mlle J. Sainton ne pensent pas que l'élément méthyle, bien qu'il ait correspondu à environ 50 cmc. d'alcool méthylique pour 200 cmc. de salicylate de méthyle ingéré, ait joué un rôle important dans la symptomatologie de l'intoxication qu'ils ont observée.

Pour admettre le rôle de l'alcool méthylique, il semble qu'il serait nécessaire qu'il s'individualise par les troubles oculaires qui le caractérisent. Or il n'est pas fait mention dans les observations publiées ni d'amaurose, ni même d'amblyopie.

Il semble donc que, dans l'état actuel de la science, on doive admettre que l'intoxication par le salicylate de méthyle est liée essentiellement à un trouble humoral, l'acidose déterminée par l'élément salicylé du poison. Il est possible que le radical méthyle intervienne également, mais ce ne semble pouvoir être en général qu'accessoirement.

Diagnostic.

Le diagnostic d'intoxication par ingestion de salicylate de méthyle reposera :

1° Sur l'anamnèse ;

2° Sur l'odeur spéciale et très caractéristique de l'haleine.

L'examen des urines indiquera seulement qu'il y a eu ingestion d'un corps salicylé, que mettra en évidence, sous forme d'acide salicylurique, la coloration violette obtenue par adjonction de perchlorure de fer.

L'acide salicylique pourra être extrait par l'éther en milieu acide. Il pourra être dosé volumétriquement à l'état de dérivé tribromé et pondéralement à l'état de tétra-iodo-diphénylène-quinazone.

Pour établir qu'il s'est bien agi de salicylate de méthyle et non, par exemple, de salicylate de soude, il sera nécessaire de caractériser l'alcool méthylique dans le sang. Dans ce but, le sang sera distillé et sur le distillat sera pratiquée la réaction de Trillat :

L'alcool méthylique est oxydé par le permanganate de potasse en milieu acide. Le formol est conjugué avec la diméthylaniline pour former un leucodérivé.

Il est oxydé par le bioxyde de plomb en milieu acétique : on obtient une coloration vert bleu.

Pronostic.

Le pronostic de l'intoxication par le salicylate de méthyle est sévère.

Sur les 30 cas que nous avons trouvés dans la littérature médicale, 17 se sont terminés par la mort, soit plus de 50 %.

Sur les 13 cas restant : 6 étaient bénins (obs. 13), 5 étaient graves, mais furent intensivement traités par les alcalins avec un bon résultat (obs. 2, 6, 7, 9, 20). Dans l'observation n° 23, où il s'agissait d'une intoxication par l'acide salicylique, la guérison survint sous l'action de la même thérapeutique. Dans un cas (obs. 16) il n'est pas fait mention du traitement appliqué.

La mort survient, en général, moins de 48 heures après l'ingestion toxique, même pour des doses faibles : 10 cmc. (obs. 18), 12 cmc. (obs. 17).

Le pronostic, en définitive, dépendra donc surtout de la rapidité d'application du traitement alcalin.

Traitement.

Le danger principal de l'intoxication par le salicylate de méthyle résidant dans l'acidose qu'il détermine, le traitement consistera essentiellement dans la prescription d'alcalins à hautes doses.

On donnera donc du bicarbonate de soude :

Soit en ingestion : 30 à 100 grammes par jour dans de l'eau de Vichy ;

Soit en injection intra-veineuse, ordinairement $1/2$ à 1 litre par 24 heures, de sérum artificiel additionné de 30 grammes de bicarbonate de soude par litre ; (sol. hypertonique).

Soit en injection sous-cutanée : 500 grammes d'une solution à 12,5 pour mille de bicarbonate de soude (solution isotonique).

Soit par voie rectale en utilisant la même solution isotonique.

On pourra combiner ces divers modes d'introduction du sel alcalin.

Si l'intoxiqué est vu rapidement après l'ingestion du salicylate de méthyle, il conviendra de faire un lavage de l'estomac avec la solution bicarbonatée.

Enfin on ne négligera pas le traitement symptomatique : huile camphrée, caféine, adrénaline.

Sous l'action de cette thérapeutique alcaline, la guérison peut être très rapidement obtenue.

Observations.

Observation 1. — MM. DUVOIR, POLLET, et Mlle SAINTON.

X..., 34 ans, corroyeur, est hospitalisé dans le service du Dr Duvoir à l'hôpital Saint-Louis, *au cours de la soirée du 24 mai 1934.*

Il a ingéré à 15 heures deux verres pleins de salicylate de méthyle, soit environ 200 cmc. Le choix de ce toxique, pris dans un but de suicide, n'a été guidé que par la mention : « Usage strictement externe » qu'il a lue sur le flacon d'un médicament prescrit à sa femme contre des douleurs rhumatismales.

X... n'a immédiatement après l'ingestion qu'une quinte de toux. Il ne vomit pas. Et ce n'est que deux heures plus tard, après une sortie avec sa fille à 16 heures, qu'il présente de violents frissons et des sueurs profuses, en même temps qu'il éprouve une sensation de brûlures gastriques. Il a ensuite des vomissements blanchâtres, non sanglants, et, peu après, deux selles diarrhéiques, non hémorragiques.

Il est alors conduit à l'hôpital Saint-Louis, agité, frissonnant et transpirant, mais parfaitement lucide.

A l'entrée, la température est de 38°8. Il n'existe aucun signe objectif viscéral, ni pulmonaire, ni cardiaque, ni nerveux. Après un lavage d'estomac, X... s'endort assez paisiblement.

Le lendemain 25 mai, l'agitation psycho-motrice a repris, accompagnée de frissons et de sueurs. Il tousse et expectore des crachats qui dégagent l'odeur caractéristique du salicylate de méthyle ; mais il ne souffre plus de l'estomac et ne vomit plus. Il parle avec volubilité, décrit les phases de son suicide, les troubles éprouvés, avec des alternatives de jovialité et de tristesse.

A l'examen, on constate sur la voûte palatine et sur le voile une série d'ulcérations ovalaires, recouvertes d'un enduit brunâtre. L'abdomen est souple, indolore à la palpation. Le foie et la rate paraissent de volume normal. Bien que le sujet présente de la tachypnée, l'auscultation du poumon ne révèle rien d'anormal. Le cœur est seulement un peu rapide (80) et la pression artérielle mesurée au tensiophone de Vaquez-Laubry est de 49 pour la maxima, de 11 pour la minima. Les divers réflexes sont tous normaux. Aucun trouble de la sensibilité. Température de 38°2. Les urines sont rares, mais ne contiennent ni albumine, ni sucre.

Sous l'influence d'une injection de morphine, l'excitation se calme ; mais vers 17 heures, elle reprend, bien que la température se soit abaissée à 37°6.

Alors, malgré un lavement de chloral et une injection de somnifène, le tremblement, les sueurs profuses et l'agressivité augmentent. Le sujet présente un délire aigu de parole et d'action, avec hallucinations auditives et visuelles incohérentes, véritable *délirium tremens*, au cours duquel la mort survient à 3 heures, c'est-à-dire trente-six heures après l'ingestion de salicylate de méthyle.

L'interrogatoire de la femme de l'intoxiqué apprend

qu'il s'agit d'un éthylique qui aurait eu, à plusieurs reprises déjà, des crises d'agitation avec délire déclenchées par un choc émotif. Il a eu sept enfants, dont trois mort-nés.

AUTOPSIE.

L'autopsie fut pratiquée le 29 mai, trois jours après la mort, dès la levée de l'opposition judiciaire.

Le corps est en état de bonne conservation, sans traces de violences.

A l'ouverture du thorax. les poumons présentent aux lobes supérieurs une teinte carminée, aux bases une coloration rouge noirâtre. Pas de foyers d'hépatisation. Le cœur est de dimension normale, sans lésions valvulaires. Pas d'ulcération de l'œsophage.

A l'ouverture de l'abdomen, l'estomac apparaît dilaté, avec à l'intérieur un liquide brun verdâtre d'odeur fécaloïde. Sa muqueuse n'est le siège d'aucune ulcération ; mais il existe quelques suffusions sanguines à la région prépylorique. Le foie, un peu gros, lisse, présente à la coupe un aspect muscade. Les reins sont congestionnés.

A l'ouverture du crâne, on constate que, par places, le cerveau adhère à la dure-mère et les coupes classiques révèlent un léger piqueté hémorragique.

EXAMEN HISTO-PATHOLOGIQUE.

L'examen histologique a porté sur le poumon, le foie, le rein, le cœur, enfin le cerveau et le bulbe.

Au poumon, les alvéoles sont distendus et déformés,

remplis en certains points par un liquide séreux contenant des cellules alvéolaires desquamées, en d'autres par des hématies. Il s'agit de lésions de congestion et d'œdème.

Au foie, on constate une dislocation à peu près complète des travées avec congestion intense des sinus. Légère infiltration leucocytaire et dégénérescence graisseuse par îlots à localisation surtout périportale. Grosses lésions cellulaires dégénératives.

Au rein se remarque une congestion massive sans lésions glomérulaires. En outre, dégénérescence des cellules des tubes droits vraisemblablement d'origine cadavérique.

Au cœur, rien d'anormal.

Au cerveau et au bulbe, rien de spécial, d'après l'examen qui en a été fait par M. Ivan Bertrand.

RECHERCHES CHIMIQUES.

Cette étude a été faite par M. Bourdeau, directeur du Laboratoire central de Chimie de l'hôpital Saint-Louis et par M. Fallot, interne en pharmacie du service. Elle a porté sur les urines et sur le sang.

A. URINES. — Les recherches ont été pratiquées sur l'urine prélevée vingt heures après l'absorption du toxique.

Aspect. — Le liquide ne présentait aucune particularité organoleptique. Pas d'odeur spéciale.

Examens chimiques. — 1^o La caractérisation de l'acide salicylique par le perchlorure de fer, après extraction par

l'éther en milieu acide, permet de conclure à la présence d'une forte quantité de ce corps.

2° La recherche de l'alcool méthylique par les réactions indiquées plus loin, à propos de l'analyse du sang, a été négative.

3° Comme l'urine ne présentait pas l'odeur caractéristique du salicylate de méthyle, il était logique de penser que ce produit avait pu être soit saponifié dans l'organisme, soit éliminé comme beaucoup de corps phénoliques sous forme de dérivés sulfo-conjugués ou glycuroniques.

La quantité d'urines émises étant très faible, seule fut effectuée la recherche de l'acide glycuronique en utilisant ses propriétés optiques au polarimètre. Par ce procédé, il ne fut pas décelé de quantité anormalement élevée de ce dérivé. Vraisemblablement, il n'existait pas non plus de dérivés sulfo-conjugués, diverses raisons qui vont être exposées militant en faveur de la saponification du salicylate de méthyle dans l'organisme.

B. SANG. — Les recherches ont porté sur du sang prélevé au cours de l'autopsie.

Odeur. — Pas d'odeur caractéristique.

Examens chimiques. — 1° La recherche de l'acide salicylique par une technique analogue à celle employée pour l'urine permet de conclure à la présence de faibles traces de ce produit, la coloration violette donnée par le perchlorure de fer ayant été très faible.

2° Le sang a été distillé en présence d'acide picrique. Le distillat recueilli très lentement ne contenait d'ailleurs pas

cet éther-sel, car il ne put y être décelé d'acide salicylique, même à l'état de traces.

3° Par contre, l'alcool méthylique put être mis en évidence par les deux réactions suivantes :

Le distillat a été oxydé par le permanganate de potassium dilué en milieu sulfurique dans l'appareil de Gros et le formol ainsi formé fut alors recueilli après distillation dans le vide. Sur une partie du liquide obtenu fut effectuée la réaction de Trillat : la solution d'aldéhyde formique est condensée avec de la diméthylaniline préalablement purifiée par distillation, en présence d'acide sulfurique ; puis l'excès de cette amine ayant été chassé par entraînement à la vapeur d'eau après alcalinisation, le leucodérivé formé est oxydé par le bioxyde de plomb et donne la coloration bleue caractéristique et spécifique du benzhydrol ainsi formé.

Sur une autre partie du distillat fut pratiquée la réaction de Voisenet dont la sensibilité fut très augmentée par l'emploi du tryptophane pur. Résultat également positif.

D'autres réactions moins sensibles furent aussi tentées, mais restèrent négatives.

Observation 2.

Cette observation est inédite. La malade a été reçue par l'interne de garde, M. Abaza, qui a mis en œuvre le traitement. Elle a été suivie ensuite dans le service du Dr Marchal.

Une jeune femme de 25 ans est amenée à l'hôpital

Tenon le soir à 6 heures. Elle a dans l'après-midi ingéré par erreur un demi grand verre de salicylate de méthyle.

Elle ne présenta d'abord que des nausées, mais bientôt elle fut prise de violentes douleurs gastriques et de vomissements. A son entrée à l'hôpital elle est très agitée. Sa respiration est accélérée, son pouls à 135, sa température est de 38°. Son haleine présente une forte odeur de salicylate de méthyle. Un prélèvement de sang effectué à ce moment montra le lendemain que la réserve alcaline était abaissée à 38 volumes.

Les urines donnaient la réaction au perchlorure de fer. Le traitement bicarbonaté est institué aussitôt. Ingestion, lavements et injections de solution bicarbonatée, continués toute la nuit.

Les symptômes s'amendent et le matin la malade paraît hors de danger.

A aucun moment elle n'avait présenté de signes organiques, ni de troubles de la sensibilité et des réflexes.

Un nouveau prélèvement de sang effectué dans la matinée montra que la réserve alcaline était remontée à 60 volumes.

L'amélioration se poursuit et, 5 jours après, la jeune femme quittait l'hôpital complètement guérie.

Observation 3. — MM. ARCHAMBAUD et FRIEDMANN

Une jeune femme, Mme G..., âgée de 17 ans, est transportée d'urgence à l'hôpital à 19 heures pour une intoxication. D'après l'indication du médecin traitant, la

malade aurait avalé par erreur, vers 5 heures du matin, le même jour, un liniment composé de :

Salicylate de méthyle.....	40 gr.
Baume de Fioraventi.....	60 gr.

L'entourage déclare qu'en dehors d'un seul vomissement, survenu peu après l'ingestion du liniment, la malade se sentait relativement bien, et c'est seulement vers 15 heures qu'elle se plaint de maux de tête et de malaise de l'estomac et c'est après qu'ils appellent le médecin, qui fait entrer la malade à l'hôpital. La malade est examinée aussitôt après son entrée vers 19 heures.

Subjectivement, elle accuse une soif intense, des maux de tête.

Objectivement, on constate une légère dyspnée. une accélération modérée du pouls (110 par minute) une bouche et une langue sèches, une transpiration assez marquée. La malade est agitée. Vu que l'ingestion du liquide a eu lieu dix heures avant son entrée, un lavage d'estomac semble inutile, et on se contente de donner des boissons alcalines abondantes et d'administrer des diurétiques et des toni-cardiaques. La malade est purgée énergiquement, elle passe une nuit très agitée.

Le lendemain, vers 9 heures, son état est assez grave. Elle est tantôt très agitée, tantôt très prostrée, la face est pâle, les yeux excavés, la transpiration est très intense. Elle pousse un cri unique : « A boire, j'ai soif ». La bouche et les muqueuses sont sèches. Le pouls monte à 130, la tension artérielle est légèrement baissée : 10 1/2-6 au Vaquez. Température : 37°8. Aucun signe gastro-intestinal.

Depuis son entrée, elle n'a pas vomi. Elle n'a pas de diarrhée. La paroi abdominale est légèrement sensible, mais on ne trouve aucune réaction péritonéale, le ventre reste souple et dépressible à la percussion. On trouve une matité médiane hypogastrique qui remonte 10 cm. au-dessus du pubis, mais la malade n'urine pas.

On continue les boissons alcalines, les toni-cardiaques et les diurétiques. Aucune amélioration et la malade tombe dans le coma vers midi, 26 heures après l'ingestion du liniment.

A ce moment, on constate une cyanose des lèvres et des mains, une dyspnée très marquée, 40 à 50 par minute. Le pouls est très rapide : 160-170. La transpiration reste toujours intense. La bouche et la langue sont rôties. L'hypotension est manifeste : 8-6 au Vaquez. On injecte 750 cmc. de sérum lactosé sous la peau et peu après 750 cmc. dans les veines.

Devant la persistance des signes graves on injecte de l'oxygène sous la peau, trois fois 500 cmc. à une heure d'intervalle. En sondant la malade on retire près d'un litre d'urine d'aspect légèrement pâle et trouble. L'état devient de plus en plus grave, la température monte à 39°9. Le pouls est incomptable, la respiration est de 50 à 60. A l'auscultation des poumons, râles fins des deux champs.

La mort survient vers 18 h. 30, 34 heures après l'absorption du liquide.

L'examen des urines recueillies révèle la présence d'alumine et de l'acide salicylique en très grande quantité (coloration violette intense des urines, même très diluées,

après l'adjonction de quelques gouttes de perchlorure de fer).

On voit donc :

absence d'un syndrome gastro-intestinal,
prépondérance de l'élément cardio-respiratoire et
sudoral.

Observation 4. — M. LEGRAIN et Mlle BADONNEL.

Une femme ingère dans le but de s'empoisonner 60 grammes de salicylate de méthyle à 10 heures du matin. Un quart d'heure après, on lui fait un lavage d'estomac et on lui donne un vomitif. La malade a quelques vomissements présentant l'odeur de salicylate de méthyle.

A 8 heures du soir, la malade a des nausées, des vomissements bilieux à odeur de salicylate, puis des convulsions généralisées sans morsure de la langue, ni émission d'urine.

Puis la malade entre dans un demi-coma, présente quelques soubresauts.

Les extrémités sont cyanosées, les sueurs abondantes. La température est à 38°8.

La mort survient à 3 h. 15, 18 heures après l'ingestion.

L'examen des urines pratiqué après la mort a montré :

Réaction faiblement acide.

Albumine : 0,80 par litre.

Pas de sucre.

Réaction de Legal : positive.

Aucune odeur de salicylate de méthyle.

Réaction au perchlorure de fer : couleur violette intense.

On a trouvé : 0 gr. 05 d'acide salicylique.

AUTOPSIE.

Congestion notable des deux poumons.

Cœur : normal.

Estomac : 15 cmc. de liquide bilieux à odeur de salicylate.

L'examen microscopique montre des gouttelettes huileuses, réfringentes, assez volumineuses. 11 gr. de ce résidu ne contenaient que 1 gr. 18 de salicylate.

Pas d'ulcérations ni de suffusions sanguines.

Foie : larges zones de dégénérescence aiguë.

Reins : petits, rouges, capsules adhérentes.

Congestion méningée intense et généralisée prédominant à la face supérieure du cervelet.

Cerveau : normal.

Cette malade, mélancolique, avait eu plusieurs crises au cours desquelles elle avait eu de l'acidose.

Les auteurs rappellent que des expériences de Laborde, il y a 30 ans, permirent de classer le salicylate de méthyle parmi les poisons épileptisants.

Observation 5. — J.-B. PINCUS et H. G. HANDLEY.

Un jeune garçon de deux ans avale une quantité inconnue mais ne dépassant pas 60 cmc., de salicylate de méthyle. Cinq minutes après, il vomit une grande partie

du médicament. Quarante minutes après, il reçoit une injection de 2 cmc. d'extrait fluide d'ipéca.

Les vomissements continuent dans l'après-midi. Les urines présentent une forte odeur de salicylate, de même qu'une selle émise 5 heures 1/2 après l'ingestion. Le malade entre à l'hôpital 10 heures après.

La température est de 38°3.

Le pouls bat à 164.

Respiration : 36.

On remarque une forte odeur acétonémique de l'haleine. La respiration est bruyante. Les joues sont rouges, les lèvres brillantes, rouges et sèches.

Les extrémités sont refroidies mais non cyanosées. Les conjonctives sont injectées. La langue, la muqueuse buccale et le pharynx sont rouges.

Poumons et cœur : normaux.

Réflexes : normaux.

L'enfant s'assoit et se tient debout normalement, quoique ses mouvements soient lents. On pratique à ce moment un examen du sang qui donne les résultats suivants :

Globules rouges.....	4.650.000
Globules blancs.....	25.000
Pol. Neutr.....	81 %
Hémoglobine.....	83 %
B.-W.....	négatif

Le liquide céphalo-rachidien recueilli après la mort était clair et limpide.

On y trouvait : 14 lymphocytes.

R. de Pandy : positive.

Evolution. — Une heure après l'admission, l'enfant a des convulsions généralisées durant trente secondes, se reproduisant à intervalles de 5 à 20 minutes. Chaque convulsion est précédée d'un cri bref aigu.

Cet état dure deux heures.

Dans l'intervalle : tressaillements des muscles des lèvres et de la face. Développement graduel de la cyanose aux extrémités puis généralisation à tout le corps.

Le pouls devient plus faible, plus rapide, plus irrégulier.

La respiration s'accélère avec de longues périodes d'apnée.

La mort survient quatre heures après l'admission, soit quatorze heures après l'ingestion de salicylate.

Le sang prélevé au début des convulsions a été analysé.

Calcium.....	0 gr. 112	par litre
Phosphore	0 gr. 103	—
Sodium	2 gr. 9	—
Chlore.....	4 gr. 198	—
Potassium.....	0 gr. 198	—
Sucre.....	1 gr. 45	—
Azote non protéique.....	0 gr. 62	—
Protéines totales.....	6 gr. 5	—
Albumine.....	3 gr. 2	—
Globuline	3 gr. 3	—
Pas de méthémoglobine.		

La réserve alcaline est de 35 volumes.

Cliniquement, le malade présentait des signes nets d'acidose, paraissant due à une rétention des phosphates.

Cette rétention serait caractéristique des formes graves de néphrite chronique.

L'augmentation du chlore ne correspond pas à celle du sodium.

Cependant, quand l'enfant est en convulsions, il n'y a pas diminution du calcium sanguin, contrairement à ce que l'on trouve dans les néphrites chroniques (Pincus-Peterson).

Le chiffre du sucre est plutôt élevé. L'atteinte rénale, l'acidose, la rétention des phosphates et des chlorures, l'augmentation de l'azote non protéique, sont en faveur de cette hypothèse.

La cyanose, la formation d'acétone, les convulsions et l'issue fatale rapide ne peuvent être dus à l'insuffisance rénale.

Observation 6. — ROSENBLOOM et JOHNSTON.

Une femme de 40 ans avale à 9 heures du matin 30 cmc. de salicylate de méthyle.

Vingt minutes après, elle est prise de nausées et de vomissements. Elle éprouve une sensation terrible de brûlure dans l'estomac. Diarrhée abondante.

Elle prend de l'eau en grande quantité et deux verres de lait. Aucune amélioration ne se produit.

1 heure 1/2 après, elle ressent des bourdonnements d'oreille, de l'oppression. Elle respire avec peine.

Puis le pouls s'accélère et s'affaiblit. On lui fait ingérer de l'huile d'olive. Puis on lui injecte du sérum glucosé à 10 % et une solution de bicarbonate à 5 %.

Le lendemain, le pouls est à 120. L'état est moins grave.

L'urine contient de l'albumine et la recherche du salicylate est fortement positive.

Les bourdonnements d'oreille persistent et la malade a des vertiges. On lui fait une injection sous-cutanée de sérum salée (500 cmc.).

Le troisième jour le pouls était à 80. Les nausées et les vomissements persistaient, mais la malade se sentait mieux.

Le quatrième jour, la tension, qui était tombée, remonte à la normale, mais la malade est très agitée. On lui fait une saignée et on injecte du sérum salé. On donne des alcalins par la bouche.

Le cinquième jour l'état général s'améliore. Le salicylate a disparu de l'urine.

Le septième jour, la malade est guérie. Il ne persiste qu'une asthénie importante.

Le douzième jour, l'acétone disparaît.

Le dix-septième jour, l'albumine disparaît.

Observation 7. — MYERS.

Un jeune garçon âgé de 2 ans boit 30 cmc. de salicylate de méthyle. Un pharmacien appelé donne de l'huile d'olive comme antidote et assure que tout ira bien.

Une heure après, l'enfant est pris de douleurs épigastriques violentes, de nausées, de vomissements, ceux-ci contiennent la bouillie ingérée avant et ont une forte odeur de salicylate.

Les vomissements ne cessent pas. Il n'y a pas de diarrhée, mais de nombreuses mictions.

L'enfant passe une nuit très agitée. Un médecin arrive vingt-quatre heures après l'ingestion et trouve le petit malade assoupi, mais n'ayant pas perdu conscience.

La température est normale.

On note une accélération du pouls et de la respiration qui croît progressivement. L'haleine a une forte odeur d'acétone. Les urines sentent le salicylate et contiennent de l'acétone comme dans le coma diabétique.

On fait ingérer au malade du bicarbonate. On lui fait un goutte à goutte rectal d'une solution de bicarbonate.

Quarante heures après l'ingestion la dyspnée cesse, mais elle reprend quelques heures après. La respiration s'arrête. On pratique la respiration artificielle. L'enfant revient à lui et tout rentre dans l'ordre.

Observation 8. — MEYERHOFF.

Un jeune garçon de 2 ans absorbe 24 cmc. de salicylate de méthyle. Il est pris de nombreux vomissements, mais ce n'est que le lendemain qu'il entre à l'hôpital. Les vomissements continuent et la soif est intense.

Les pupilles d'abord rétrécies se dilatent par la suite, mais continuent à réagir à la lumière.

Les lèvres, sèches, sont cyanosées. Son haleine, sent le salicylate.

La dyspnée est intense.

A l'auscultation on entend des râles de bronchite et de la crépitation. Les extrémités sont froides et cyanosées.

Les réflexes diminués.

Pouls 160.

Respiration 40.

Température 38°.

On donne à l'enfant 30 cmc. d'une solution de sulfate de magnésie. On lui fait des injections sous-cutanées d'atropine et de caféine.

Puis un lavage d'estomac avec une solution de bicarbonate de soude à 2 %.

On donne du bicarbonate par la bouche dans du jus de fruits.

On fait ensuite un lavement alcalin qui ramène du sang.

La cyanose se généralise. On voit apparaître des signes d'œdème aigu du poumon. Malgré une injection intracardiacque de caféine et la respiration artificielle la mort survient par asphyxie.

Un examen de sang donne :

Globules rouges.....	4.900.000
Globules blancs.....	10.000
Neutrophiles.....	44 %
Lymphocytes.....	53 %

AUTOPSIE.

Congestion intense des poumons.

Reins : un peu gros.

Foie : gros, jaunâtre, la surface de section montrait de la dégénérescence grasseuse.

Estomac : dilaté, quelques suffusions sanguines.

Intestin : congestions locales de la muqueuse ; hyper-

trophie des ganglions lymphatiques, odeur de salicylate des matières fécales.

Cœur : dilaté.

A l'examen microscopique :

Rein : dégénérescence des tubes contournés.

Foie : destruction du parenchyme.

En résumé :

néphrite glomérulaire précoce ;

dégénérescence graisseuse du foie ;

hypertrophie des ganglions intestinaux.

Observation 9. — OLMSTED et ALDRICH.

Un jeune enfant de 2 ans 1/2 ingère du salicylate de méthyle. On lui administre aussitôt un vomitif. Les vomissements se répètent et comme l'enfant crie et semble souffrir on l'admet à l'hôpital. Sa figure est vultueuse. La température est de 38°. Sa respiration est accélérée. Puis il présente des convulsions durant quelques minutes chacune. On lui donne du lait qu'il rend aussitôt. Son pouls est à 154. Sa respiration à 40. La langue, le pharynx, la muqueuse buccale sont rouges.

Puis l'enfant tombe dans un demi coma, ses pupilles réagissent à la lumière. On lui injecte à ce moment 300 cmc. de sérum glucosé à 5 % sous la peau. Puis on lui donne un lavement avec une solution de bicarbonate à 5 %. Enfin on lui donne 5 gr. de bicarbonate par la bouche dans du jus d'orange. Le soir son état s'améliore. Le pouls se ralentit.

Un examen du sang montre :

Sucré : 1 gr. 7.

Réserve alcaline : 37,6.

Les urines ne contenaient ni sucre, ni albumine mais on y trouvait de l'acétone et du salicylate.

Le lendemain la glycémie était de 0 gr. 8 ; la réserve alcaline de 48.

L'acide diacétique et le salicylate disparaissent le troisième jour.

L'acétone, le quatrième jour.

Observation 10. — BAUBY et FROMONT.

Le 12 avril 1930, à 22 heures 30, le soldat M., du ^e régiment d'aviation, est amené d'urgence à l'hôpital militaire de Nancy. Il semble être en état d'ébriété. Sa démarche est incertaine, la parole est difficile.

Il déclare qu'il a eu déjà des « crises cardiaques » et que tout va s'arranger. Il se couche. Son pouls bat à 120. Il a une forte dyspnée. Ses pupilles sont dilatées. Il a des sueurs profuses. On lui fait une injection d'huile camphrée et de caféine.

La respiration devient stertoreuse, la dyspnée augmente, le pouls est à 140. Puis le malade tombe dans le coma et il meurt le 13 avril à 5 heures du matin, 7 heures après son entrée.

Cette mort paraît suspecte à l'autorité militaire, d'autant plus qu'un convalescent du service dont on soignait des douleurs rhumatismales avec du salicylate de méthyle prétend que le malade, dont il s'était approché, sentait fortement le salicylate.

On fait une enquête et celle-ci a montré ce qui suit :
Le jeune homme avait été incorporé en octobre 1929. Examiné à ce moment on ne lui avait rien trouvé d'anormal. Il se présenta quelques jours plus tard à l'infirmerie avec une toux coqueluchoïde et des palpitations. On l'admet et ces symptômes se calment sans qu'aucun traitement eût été fait. Sorti, il se représente de nouveau avec des palpitations et de la dyspnée. On le garde quelques jours. Tout rentre dans l'ordre et il part en convalescence à Paris. Au moment de rejoindre son corps, il se présente au Val-de-Grâce et est admis pour tachycardie et légère hypertension. Ces symptômes disparaissent et, rentré à son corps, il se représente à l'infirmerie ; on note à ce moment : tachycardie, éréthisme et légère fièvre. Les symptômes s'amendent sans thérapeutique. Ayant été condamné à de la prison, il se présente de nouveau à la visite : on trouve des palpitations et de la dyspnée ; mais comme on le soupçonnait de provoquer ces troubles on le renvoie. C'est à ce moment qu'il aurait ingéré devant des camarades le contenu d'un flacon de 80 cmc. d'un liquide inconnu en disant qu'il voulait être réformé.

Deux heures après l'ingestion, il est pris de nausées, de vomissements, d'une soif ardente.

Vingt heures après, il est conduit à l'infirmerie. Il présente un tremblement généralisé. On l'emmène alors à l'hôpital où il meurt quelques heures après.

AUTOPSIE.

Les poumons sont congestionnés, présentent des zones foncées d'hépatisation.

Cœur : quelques hémorragies du myocarde.

Intestin : normal. Forte odeur de salicylate des matières fécales.

Le foie est congestionné.

Les reins normaux.

On fait des analyses chimiques et on trouve dans le foie et l'estomac du salicylate de méthyle. On en retrouve aussi dans l'urine.

Le cerveau est normal.

Les auteurs ne peuvent expliquer la mort par les lésions observées. Ils pensent qu'elle est due à l'élément méthyle.

Observation 11. — VLEURINCK.

L'auteur est amené à examiner une négresse d'Elisabethville, au Congo belge, morte mystérieusement après avoir présenté des crises convulsives.

Le cadavre ne présentait rien d'anormal ; mais l'auteur s'aperçut que le vagin de cette femme était rempli d'une pâte brune. Il apprit, d'autre part, que c'était une coutume assez répandue chez les négresses du Katanga du Sud et de la Rhodésie du Nord, de se suicider en se bourrant le vagin d'une poudre d'écorce de racines d'un arbuste que les indigènes appellent « Lupapi » ou « Mweyeye ».

La poudre fut reconnue comme provenant des racines

d'une polygalacée, la « *Securidaca longipedunculata* » (Fress) ; analysée on s'aperçut qu'elle contenait 90 % de salicylate de méthyle.

Autopsie : Seuls les reins présentaient des lésions pathomoniques de néphrite hémorragique aiguë. Il existait, en outre, un peu de congestion et quelques lacs sanguins au niveau du col utérin du côté de la face vaginale.

L'auteur estime que l'introduction de salicylate de méthyle dans le vagin empêche sa volatilisation et facilite sa résorption qui, par ce procédé, est pratiquement totale et capable d'entraîner une intoxication mortelle.

Observation 12. — JEWETT.

Signale un cas mortel d'intoxication chez un homme de 55 ans ayant absorbé 45 cmc. de salicylate de méthyle.

Cet homme a présenté tous les signes de l'empoisonnement. Douleurs abdominales. Soif intense, accélération du pouls. Coma.

Observation 13. — BECK.

Rapporte l'empoisonnement de six soldats par un thé composé en majeure partie de salicylate de méthyle. Il s'agissait du thé canadien ou « reine des prés ». Les soldats présentèrent des vomissements et des bourdonnements d'oreille. La guérison survint.

Observation 14. — PINCKAM.

A observé le décès d'une femme qui absorba dans un but abortif 30 cmc. de salicylate de méthyle. Elle eut

des vomissements, de la diarrhée, de la gastralgie, de l'accélération du pouls, de la gêne respiratoire et de la surdité. Puis des envies impérieuses d'uriner, des sueurs et, après six heures, des convulsions.

Le coma s'installe. Il y a incontinence d'urine. La mort survient 15 heures après l'ingestion.

L'autopsie montra des lésions de gastrite et de la congestion rénale.

Observation 15. — MAC NERTHNEY.

Rapporte un cas mortel chez un enfant de 3 ans. Symptômes caractéristiques, accélération du pouls, soif, vomissements, dyspnée, convulsions, coma.

L'auteur a reproduit expérimentalement la mort chez un chien, par arrêt respiratoire.

Observation 16. — BAUM.

Signale un cas de guérison chez un homme ayant ingéré une grande quantité de salicylate en capsules, et ayant présenté des symptômes marqués d'empoisonnement salicylé.

Observation 17. — MANN et BREND.

Rapportent un cas mortel chez un enfant de 3 ans ayant absorbé 12 cmc. de salicylate. Douleurs, convulsions, coma.

Observation 18. — WETZEL et NOURSE.

Décès d'un enfant de 2 ans ayant bu 10 cmc. de salicylate.

Vomissements, douleurs gastriques, accélération du pouls, dyspnée, convulsions, coma.

A l'autopsie ils trouvent des hémorragies de la plèvre, du poumon et du péricarde.

Dégénérescence graisseuse du foie.

Hypertrophie des nodules lymphoïdes, de l'iléon et du côlon.

Dégénérescence du parenchyme rénal.

Hypertrophie de la rate et des ganglions.

Observation 19. — WOODBY et NICHOLLS.

Rapportent deux autopsies de cas d'intoxication salicylée. Un homme de 25 ans, mort subitement après l'ingestion. Un enfant de 2 ans mort après des convulsions.

Ils trouvèrent des lésions de néphrite parenchymateuse, de gastrite.

Hémorragies des séreuses.

Œdème aigu du poumon.

Observation 20. — ALDRICH.

A observé un enfant qui avait mangé un grand nombre de comprimés d'acide acétylsalicylique (aspirine) et qui avait présenté de la dyspnée, de l'accélération du pouls, un peu de cyanose et une rougeur marquée du visage.

La guérison survint rapidement par l'administration de bicarbonate de soude.

Observation 21. — HOWARD.

Cite deux cas de mort après absorption d'une boisson carbonatée, parfumée à l'essence de Wintergreen.

La dose mortelle était très faible dans ce cas.

Observation 22. — HAMEL.

A constaté la mort d'un malade interné dans un asile d'aliénés qui avait absorbé un liniment contenant 100 cmc. de salicylate de méthyle.

Le malade ressentit de grandes douleurs à l'épigastre, eut de nombreux vomissements et, après cinq crises épileptiformes, tomba dans le coma et mourut quelques heures après.

Observation 23. — OLMSTED et ALDRICH.

Une petite fille de 4 ans absorbe à 11 heures de l'acide salicylique. Deux heures après, elle est prise de vomissements. La respiration est rapide et difficile.

La figure est rouge. La nuit est très agitée. L'enfant se plaint, crie et ne peut dormir.

Le lendemain, elle tombe dans le coma. A ce moment, le pouls est à 140.

La température à 38°.

Respiration : 36.

On lui fait un lavement avec une solution de bicarbonate de soude à 5 %. On répète ce lavement toutes les deux heures. On donne en même temps 33 gr. de bicarbonate par la bouche dans du jus d'orange. Le soir, on fait une injection sous-cutanée de 500 cmc. de sérum glucosé à 6 % et 7 unités et demi d'insuline.

La respiration se régularise. On continue de lui donner 1 gr. de bicarbonate par la bouche toutes les heures.

Le lendemain, après avoir pris 15 grammes de bicarbonate, l'urine était devenue alcaline. La petite malade était guérie.

Les urines ne contenaient pas d'albumine mais on y trouvait un peu de sucre, de l'acétone, de l'acide diacétique et de l'acide salicylique.

Dans le sang il y avait 1 gr. 3 de sucre. La réserve alcaline était de 33,45.

Le lendemain, l'acide diacétique avait disparu. La réserve alcaline était montée à 66,56.

Le troisième jour, plus d'acide diacétique.

Le quatrième jour plus d'acétone ni d'acide salicylique dans les urines.

Conclusions

1° L'intoxication par ingestion de salicylate de méthyle mérite, malgré sa rareté, de retenir l'attention en raison des problèmes pathogéniques qu'elle pose et des conséquences thérapeutiques qui en résultent.

2° Les signes caractéristiques de l'intoxication n'apparaissent en général que quelques heures après l'ingestion du produit nocif. Ils consistent essentiellement en une agitation psycho-motrice intense avec accélération du pouls et de la respiration.

3° La mort est fréquente. Elle survient ordinairement dans le coma moins de 48 heures après l'ingestion du toxique, même lorsqu'il s'est agi de doses relativement faibles.

4° L'autopsie met en évidence surtout des lésions dégénératives du foie et des reins.

5° L'intoxication par le salicylate de méthyle est liée essentiellement à une acidose déterminée par l'élément salicylé du poison. Il est possible que l'élé-

ment méthyle intervienne également ; mais ce ne semble être en général qu'accessoirement.

6° Le pronostic de l'intoxication par le salicylate de méthyle est, dans une très large mesure, amélioré par la mise en œuvre du traitement antiacidotique qui est susceptible de déterminer une guérison rapide et complète.

7° La thérapeutique consistera donc essentiellement dans la prescription de bicarbonate de soude à hautes doses.

Vu : le Président de la thèse,
I. TANON.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Duvoir, Pollet (L.) et Sainton (Mlle J.).* — Intoxication volontaire mortelle par le salicylate de méthyle (Soc. méd. des hôpitaux, 16 novembre 1934, p. 1485).
- Archambaud et Friedmann.* — Un cas d'intoxication accidentelle par le salicylate de méthyle (Monde médical, n° 692, 1926).
- Legrain et Babonnel (Mlle).* — Intoxication par ingestion de salicylate de méthyle (Ann. Méd. Psychol., 1922, p. 159).
- Pincus et Handley.* — Empoisonnement par le salicylate de méthyle (Bull. John Hopkins Hosp., sept. 1927, p. 163).
- Rosenbloom et Johnston.* — A case of acute methyl salicylate poisoning mort. (J. Am. M. Ass., 1919, p. 22).
- Olmsted et Aldrich.* — Acidose dans l'empoisonnement par le salicylate de méthyle (J. Am. M. Ass., 5 mai 1928, p. 1438).
- Woodby et Nicholls.* — 2 fatal cases of methyl salicylate poisoning (Canad. Med. Ass. J., février 1928, p. 167).
- Myers.* — A case of methyl salicylate poisoning (J. Am. Med. Ass., 1920, p. 1783).
- Bauby et Fromond.* — Simulation d'affection cardiaque par l'absorption de salicylate de méthyle, ayant entraîné la mort (Progrès médical, 19 juillet 1930, p. 1257).
- Meyerhoff (J.-S.).* — Methyl salicylate poisoning in infancy necropsy observation (J. A. M. A., mai 1930, p. 1751).

Vleurinck. — Un cas d'empoisonnement par le Lupapi (salicylat. de méthyle) (Bulletin méd. de Katanga, 1933, p. 122).

Levin. — Traité de toxicologie.

Halbron (P.), Bénard (H.), et Merklen (F.-P.). — A propos d'un cas de rhumatisme articulaire aigu. Bacille paratyphique B comme germe de sortie; acido-cétose salicylée (Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp., 1932, p. 1631).

Paisseau (G.), Friedman (E.) et Vaille (C.). — Intoxication mortelle par le salicylate de soude (Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp., 1934, p. 1201).

— Acido-cétose salicylée. Etude biologique (Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp., 1934, p. 1211).

Debove (G.-M.), Pouchet (G.) et Sallard (A.). — Aide-mémoire de Thérapeutique. Masson, 1910, p. 747.

Keiser. — Deutsch. Mediz. Woch., 6 mars 1931.

Mannisco, Draganesco et Grigoresco. — (Bull. de l'Acad. de Méd., 30 juillet 1929).

Article : Alcool méthylique. Hygiène du Travail, vol. I. Genève, 1930, p. 163.

Zur-Linden. — United States Naval Medical Bull., avril 1929.

Kohn-Abrest. — Précis de Toxicologie. Doin, 1934, p. 102.

